

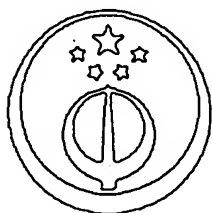
Azithmycin water-soluble salt, injection thereof and their usage

Patent number: CN1123279
Publication date: 1996-05-29
Inventor: JIAXIANG SHEN (CN)
Applicant: SHEN JIAXIANG (CN)
Classification:
- international: C07D413/14; A61K31/395; A61K31/365; A61K9/08;
A61K9/16
- european:
Application number: CN19950106702 19950615
Priority number(s): CN19950106702 19950615

Abstract of CN1123279

The azithromycin and equivalent required organic acid are mixed together, then stirred in requisited amount water at normal temp. until the raw materials are completely dissolved, then the obtained aqueous solution can be made into aqueous injection or powdered injection dosage form after freeze-drying treatment. USE-ADVANTAGE- can be used for curing several indications, and can quickly obtain results, its dose is small and side effect is less.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 95106702.8

[51]Int.Cl⁶

[43]公开日 1996年5月29日

C07D413/14

[22]申请日 95.6.15

[71]申请人 沈家祥

地址 100083北京市海淀区学院路38号北京邮
政信箱 948

[72]发明人 沈家祥

A61K 31/395 A61K 31/365

A61K 9/08 A61K 9/16

// (C07D413/14, 273:01, 309:14,
309:10)

权利要求书 1 页 说明书 8 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 阿奇霉素水溶性盐、其注射剂型以及它们的用途

[57]摘要

阿奇霉素水溶性盐, 其水针剂及其水溶液经冷冻干燥得到的粉针注射剂型, 其中含有阿奇霉素与医药上允许的等当量有机酸结合形成的易溶盐。其制备方法是阿奇霉素与等当量的所需有机酸一起, 在所需量水中常温下搅拌至原料完全溶解。所获水溶液可制成水针剂或粉针注射剂型, 用于阿奇霉素多种适应症的治疗。阿奇霉素注射剂型的优点是见效快、用量省和副作用小。

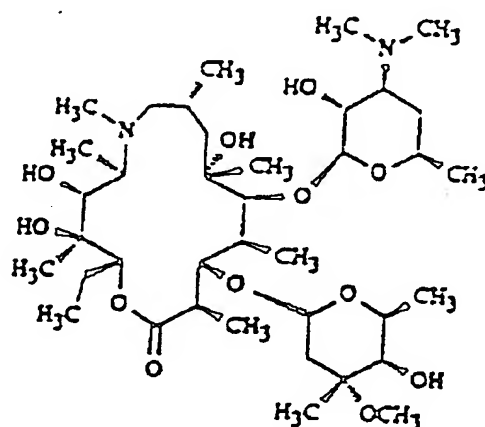
权利要求书

- 1、阿奇霉素水溶性盐，其特征在于，它由阿奇霉素与医药上允许的有机酸按等当量反应而成。
- 2、如权利要求1的阿奇霉素水溶性盐，其特征在于，其中所说的有机酸为酸性氨基酸。
- 3、如权利要求2的阿奇霉素水溶性盐，其特征在于，其中所说的酸性氨基酸为谷氨酸和天冬氨酸中的任一种或二者的混合物。
- 4、如权利要求1的阿奇霉素水溶性盐，其特征在于，其中所说的有机酸为羧基酸。
- 5、如权利要求4的阿奇霉素水溶性盐，其特征在于，其中所说的羧基酸为：乳酸、羟基丁酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸和乳糖酸中的任一种或任何2种以上的混合物。
- 6、如权利要求1的阿奇霉素水溶性盐，其特征在于，其中所说的有机酸为C₁₋₁₂的直链和或支链脂肪酸。
- 7、如权利要求6的阿奇霉素水溶性盐，其特征在于，其中所说的有机酸为乙酸、丙酸和丁酸中的任一种或任何2种以上的混合物。
- 8、阿奇霉素水溶性盐的水针注射剂，其特征在于，它由权利要求1的阿奇霉素水溶性盐与水形成的供注射用的无菌制剂。
- 9、阿奇霉素水溶性盐的粉针注射剂，其特征在于，它由权利要求1的阿奇霉素水溶性盐与水形成的水溶液经冷冻干燥制成。
- 10、权利要求1的阿奇霉素水溶性盐，以权利要求8或9的注射剂型用于治疗阿奇霉素的一切适应症。

阿奇霉素水溶性盐、其注射剂型 以及它们的用途

本发明涉及药用抗生素的水溶性盐、其水针剂和粉针注射剂型、以及它们的用途。更具体地说,涉及阿奇霉素水溶性盐、其水针剂和粉针注射剂型,以及它们的用途。

阿奇霉素 (Azithromycin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, 分子量 748.99) 是一种半合成的氮杂十五元环大环内酯类抗生素, 其结构式如下:



$pK_a = 8.1$ 和 8.5 (参见 Fiese EF, et al: J Antimicrobial Chemotherapy
1990, 25 (suppl A), 39)

与母体原料红霉素A相比,阿奇霉素具有对酸比较稳定、在机体组织中浓度高、作用持续时间长、抗菌谱广、副作用低等优点。然而和红霉素一样,它在水中的溶解度很小,无法直接制成注射剂型。据文献报道:阿奇霉素胶浆或片剂经口给药时,经胃肠吸收的

药物只占投药量的 37% (Foulds G, et al: The Pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1990, 25 (Suppl A): 73~82), 其余部分都被排出体外, 造成很大浪费。

本发明的目的, 是要提供一种可直接用于肌肉或静脉注射的阿奇霉素水溶性盐、其适于注射的剂型以及它们的用途。这种盐及其注射剂型对不能经口服药的病人也能使用。

本发明人考虑到, 由于阿奇霉素在其分子结构中具有两个氨基, 因此有可能使一摩尔的阿奇霉素与两当量的酸反应变成盐。本发明人经过各种条件试验后发现, 只要将阿奇霉素与等当量的各种有机酸反应, 即可使其变成可溶性盐。这里所说的等当量是相对于有机酸中剩余羧基而言的。例如, 一些带有相同数目氨基和羧基的氨基酸由于没有剩余的羧基而不能与阿奇霉素反应生成可溶性盐。但谷氨酸和天冬氨酸属于酸性氨基酸, 它们皆具有一个氨基和两个羧基, 也就是有一个剩余羧基能与阿奇霉素的氨基结合, 因此一摩尔的阿奇霉素能与两摩尔的谷氨酸或天冬氨酸反应生成可溶性盐。其他情况类推。本发明人还发现, 由这些可溶性盐与水形成的水溶液又十分易于释出阿奇霉素原药, 例如进行薄层层析时, 即可获得与游离阿奇霉素相同 R_f 的斑点。可见这类阿奇霉素的盐在配成注射液给药后, 能起到与口服阿奇霉素同样的抗菌作用。而且, 动物试验结果表明, 由于注射时药物直接进入血液, 因此既能迅速发挥治疗作用, 又能充分被生物机体吸收, 在见效快和用量省两方面都远优于现有的阿奇霉素口服剂型。

从而, 本发明提供了一种阿奇霉素水溶性盐, 其特征在于, 它由阿奇霉素与医药上允许的有机酸按等当量反应而成。

本发明中所说的有机酸要作适当选择, 它必须是医药上允许的有机酸, 而且它要能与阿奇霉素生成具有足够水溶度的盐, 例如, 在水溶液中阿奇霉素的浓度可达到 250mg/ml 以上。同时其形成的水溶液的 pH 要适中, 例如 pH 值在 5.5~6.5 范围内, 这样就可保证所含的阿奇霉素不受破坏。另外, 所形成的盐还要在水溶液中易于释出阿奇霉素, 以保证它能迅速而充分地发挥药效。

经过试验后表明, 较佳的有机酸包括酸性氨基酸、羧基酸和 C_{1-12} (较佳为 C_{1-6}) 的直链和/或支链脂肪酸等。

权 利 要 求 书

1、一种汽车防倒溜装置，其特征在于：在汽车变速器上增加了一个单向器，该单向器由单向齿轮(2)，其外齿圈(3)及卡销(4)组成，单向器旁边设置了一个由汽车制动踏板控制的液压缸(6)，由它控制卡销的抽缩，当卡销伸出并卡在外齿圈的齿槽时，单向齿轮使变速器输入轴(1)只能按拟定的方向旋转。

2、根据权利要求1所述的汽车防倒溜装置，其特征在
于单向器的单向齿轮(2)与输入轴(1)紧密配合

一、实施例

阿奇霉素水溶性盐及其注射剂型的制备

实施例1

将7.5g阿奇霉素、3g谷氨酸和30ml水加入一个100ml玻璃瓶中，在室温下搅拌约30分钟，至原料完全溶解。所得溶液为无色透明，用pH计测得溶液的pH值为5.83。

将所获盐溶液在减压下浓缩，然后移置平皿中于干燥器中放置，让其挥发水分，去水后变成透明玻璃状固体，再继续放置让水分完全挥发，逐渐变为白色固体，所获产品重10.6g。熔点：126~127℃该产品即为本发明的阿奇霉素水溶性盐。往该固体中加入30ml水，用玻璃棒搅拌，不到1分钟，固体即全部溶解。

溶液按预定浓度用水稀释，经除菌过滤，在无菌条件下装入安瓿熔封，即得水针剂；另按预定剂量分装于玻璃瓶中冻干，即获得本发明的粉针注射剂。临用前加入预定量的水，摇溶后即可使用。

实施例2

将7.5g阿奇霉素、2.7g天冬氨酸和30ml水加入一个100ml玻璃瓶中，在室温下搅拌约30分钟，至原料完全溶解，所得溶液为无色透明，用pH计测得溶液的pH值为5.67。

将所获盐溶液在减压下浓缩，然后移置平皿中于干燥器中放置，让其挥发水分，去水后变成透明玻璃状固体，再继续放置让水分完全挥发，逐渐变为白色固体，所获产品重10.3g。熔点：115~117℃该产品即为本发明的阿奇霉素水溶性盐。往该固体中加入30ml水，用玻璃棒搅拌，不到1分钟，固体即全部溶解。

溶液按预定浓度用水稀释，经除菌过滤，在无菌条件下装入安瓿熔封，即得水针剂；另按预定剂量分装于玻璃瓶中冻干，即获得本发明的粉针注射剂。临用前加入预定量的水，摇溶后即可使用。

实施例3

将7.5g阿奇霉素、1.8g新蒸馏精制的乳酸和30ml水加入一个100ml玻璃瓶中，在室温下搅拌10分钟，原料已迅速溶解，所得溶液为无色透明，用pH计测得溶液的pH值为5.81。

将所获盐溶液在减压下浓缩，然后移置平皿中于干燥器中放置，让其挥发水分，去水后变成透明玻璃状固体，再继续放置让水分完全挥发，逐渐变为白色固体，所获产品重9.4g。熔点：108~109℃该产品即为本发明的阿奇霉素水溶性盐。往该固体中加入30ml水，用玻璃棒搅拌，不到1分钟，固体即全部溶解。

溶液按预定浓度用水稀释，经除菌过滤，在无菌条件下装入安瓿熔封，即得水针剂；另按预定剂量分装于玻璃瓶中冻干，即获得本发明的粉针注射剂。临用前加入预定量的水，摇溶后即可使用。

实施例4

将7.5g阿奇霉素、1.3g柠檬酸和30ml水加入一个100ml玻璃瓶中，在室温下搅拌10分钟，原料已迅速溶解，溶液为无色透明。用pH计测得溶液的pH值为6.03。

将所获盐溶液在减压下浓缩，然后移置平皿中于干燥器中放置，让其挥发水分，去水后变成透明玻璃状固体。再继续放置让水分完全挥发，逐渐变为白色固体，所获产品重9.0g。熔点：154~156℃该产品即为本发明的阿奇霉素水溶性盐。往该固体中加入30ml水，用玻璃棒搅拌，不到1分钟，固体即全部溶解。

溶液按预定浓度用水稀释，经除菌过滤，在无菌条件下装入安瓿熔封，即得水针剂；另按预定剂量分装于玻璃瓶中冻干，即获得本发明的粉针注射剂。临用前加入预定量的水，摇溶后即可使用。

实施例5

将7.5g阿奇霉素、1.2g 乙酸和30ml 水加入一个100ml 玻璃瓶中，在室温下搅拌10分钟，原料已迅速溶解，溶液为无色透明。用pH计测得溶液的pH值为5.81。

将所获盐溶液在减压下浓缩，然后移置平皿中于干燥器中放置，让其挥发水分，失水后变成透明玻璃状固体。再继续放置让水分完全挥发，逐渐变为白色固体，所获产品重8.9g。熔点：98~99℃该产品即为本发明的阿奇霉素水溶性盐。往该固体中加入30ml水，用玻璃棒搅拌，不到1分钟，固体即全部溶解。

溶液按预定浓度用水稀释，经除菌过滤，在无菌条件下装入安瓿熔封，即得水针剂；另按预定剂量分装于玻璃瓶中冻干，即获得本发明的粉针注射剂。临用前加入预定量的水，摇溶后即可使用。

二、测试例

1. 水溶性盐溶液薄层层析实验

用硅胶薄板作为基体，以乙醚/二氯甲烷/甲醇(14/12/1)为展开剂。

将0.5g阿奇霉素溶于2ml乙醇中，以此作为对照溶液。另外，把实施例1~5制得的5个阿奇霉素水溶性盐的溶液，以及在干燥后获得的固体粉末重新溶于水中而成的10个溶液，共15个溶液样品，与上述对照溶液一起，分别点在同一块硅胶薄板上的不同位置，然后用展开剂(乙醚：二氯甲烷：甲醇=14：12：1)展开，这17个被试样品皆呈现相同R_f值的阿奇霉素斑点。这些结果表明，阿奇霉素的这些水溶性盐在水中的结合并不牢固，在作为吸附剂的硅胶板上极易分解成阿奇霉素和相应的有机酸，从而可以起到阿奇霉素原药的抗菌作用。

2、自水溶性盐溶液析出酸的实验

按实施例1方法制得的阿奇霉素的谷氨酸盐溶液，从其中移取1ml至另一个10ml试管中，往该试管中滴加乙醇，有白色沉淀析出；继续滴加乙醇至白色沉淀析出完全为止。过滤，固体物用少量乙醇洗涤，然后干燥。将该固体物进行红外光谱测定，获得的红外光谱数据与谷氨酸的完全相同。

3、自水溶性盐溶液析出阿奇霉素的实验

移取按实施例1的方法制得的阿奇霉素的谷氨酸盐溶液，从其中移1ml至另一个10ml试管中，往其中滴加氨水，有白色沉淀析出；继续滴加氨水至白色沉淀析出完全为止。抽滤，固体物用少量氨水洗涤，然后在减压下干燥。将该固体物进行红外光谱测定，获得的光谱数据与阿奇霉素的完全相同。

由上述实施例1~5可以看出，阿奇霉素可以与谷氨酸、天冬氨酸、乳酸、柠檬酸、醋酸等有机酸形成水溶性盐，而从测试例1~3可以看出，这些阿奇霉素盐在水中容易分解成阿奇霉素及相应的酸。而由于溶液pH值均在5.6~6.1的范围内，不致影响阿奇霉素的稳定性，这就为制造阿奇霉素的注射剂型提供了实验依据。

三、应用例

将实验动物小鼠分为三组，每组10只，均各用金黄色葡萄球菌腹腔注射0.5ml最小100%致死菌量。小鼠感染后，立即将第一组经口给予ED₅₀剂量，即55mg/kg的阿奇霉素，将第二组从尾静脉注射含1/2此剂量的水溶性盐溶液，即27.5mg/kg阿奇霉素。第三组不给药作为对照。

结果： 第一组 5/10 动物存活

第二组 6/10 动物存活

第三组动物全部死亡

可见注射1/2剂量阿奇霉素的疗效优于口服全ED₅₀剂量的疗效。

水溶性盐性质表

水溶性盐	阿奇霉素 含量 (%)	熔点 (℃)	水溶液 pH 值
谷氨酸阿奇霉素	71	126~127	5.83
天冬氨酸阿奇霉素	73	115~117	5.67
乳酸阿奇霉素	80	108~109	5.81
柠檬酸阿奇霉素	85	154~156	6.03
醋酸阿奇霉素	86	98~99	5.77